



***ESTUDIO DE UNA
NUEVA FORMA DE
LUBRICACIÓN
OCULAR: EYEGUM[®]***

Rocío Pla Pasán

**FACULTAD DE FARMACIA. UNIVERSIDAD DE
SEVILLA**



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Doble Grado Farmacia, Óptica y Optometría

ESTUDIO DE UNA NUEVA FORMA DE LUBRICACIÓN OCULAR: EYEGUM[®]

Rocío Pla Pasán

Departamento de Farmacia

y Tecnología Farmacéutica

Tutora: María Luisa González Rodríguez

RESUMEN

El 8 de octubre de 2015, coincidiendo con el día mundial de la visión, sale al mercado un novedoso producto para el cuidado del ojo, Eyegum[®].

Este producto es un suplemento alimenticio y, por lo tanto, no debe sustituir a una dieta rica y equilibrada, pero puede ayudar a alcanzar las cantidades diarias recomendadas por la *Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria* (EFSA).

Su masticación diaria durante 5 minutos ayuda a frenar la progresión de la degeneración macular asociada a la edad y a la prevención del ojo seco. Estas enfermedades provocan cierta invalidez en los pacientes que las padecen, siendo en el caso de la DMAE a causa de la pérdida progresiva de la visión, y en el caso del ojo seco por la incomodidad que provoca, las alteraciones visuales y la inestabilidad de la película lagrimal.

Esto es posible gracias a los componentes que incluye, como son antioxidantes, entre los que se encuentran las vitaminas A, C y E, carotenoides como luteína y zeaxantina, y zinc. La capacidad antioxidante adquiere importancia debido a que el ojo presenta un alto consumo de oxígeno, alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados y una constante exposición a la luz visible. La luteína y la zeaxantina, además de ser dos carotenoides que se encuentran en la retina y ser los responsables de la coloración amarilla de la mácula, también presentan capacidad antioxidante, y actúan como filtro de luz azul.

Otras presentaciones que se encuentran en el mercado incluyen ácidos grasos omega 3, como DHA (ácido docosahexaenoico) y ECA (ácido icosapentaenoico), que actúan disminuyendo los mediadores proinflamatorios, y cuya inclusión en la fórmula podría resultar interesante.

Su formato en forma de chicle lo convierte en una forma fácil de administración, y a la vez atractiva, permitiendo obtener sus beneficios sin tener la sensación de estar medicándose.

Palabras clave: *ojo seco, degeneración macular, antioxidantes, chicle, suplemento alimenticio.*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD	3
1.1.1. Sintomatología y signos de la enfermedad	3
1.1.2. Clasificación de la DMAE	7
1.2. SÍNDROME DEL OJO SECO	9
2. OBJETIVOS	14
3. METODOLOGÍA.....	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
4.1 ESTUDIOS QUE AVALAN EL EFECTO DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES	15
4.2 COMPOSICIÓN DE LOS CHICLES EYEGUM®	19
4.2.1 Vitamina A	19
4.2.2 Vitamina C	20
4.2.3 Vitamina E	21
4.2.4 Luteína y zeaxantina.....	22
4.2.5 Zinc	23
4.3 ¿QUÉ PODEMOS ENCONTRAR EN EL MERCADO?	25
4.4 ¿POR QUÉ LOS EYEGUM®?.....	25
5. CONCLUSIONES	27
6. BIBLIOGRAFÍA	28

1. INTRODUCCIÓN

Coincidiendo con la celebración del Día Internacional de la Visión, el 8 de octubre de 2015 sale al mercado *EYEGUM*[®]: un producto innovador que aporta las dosis mínimas recomendadas por la *Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria* (EFSA) para complementar el cuidado del ojo incrementando la capacidad antioxidante de la sangre periférica.

A continuación, se comentarán los principales beneficios de consumir *EYEGUM*[®] y las patologías para las cuales este chicle resultaría eficaz.

1.1 DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

El chicle que ha sido seleccionado para su estudio resultaría de utilidad para la prevención de la degeneración macular, debido a que mejora los procesos nutritivos retinianos, en particular maculares; además, provoca el incremento de la capacidad antioxidante de la sangre periférica.

1.1.1. Sintomatología y signos de la enfermedad

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad que se caracteriza por una pérdida progresiva de la visión, que comienza con síntomas de borrosidad en la zona central y progresa hacia una mancha oscura, cuya magnitud se va incrementando con el tiempo.

Los pacientes que presentan dicha enfermedad se encuadran normalmente en personas mayores de 50 años que pueden presentar o no síntomas, aunque también se podrían considerar pacientes de riesgo aquellos menores de 50 años que tengan familiares con otra distrofia macular hereditaria y que, además, tengan signos que se asemejen a aquellos de la DMAE (*American Academy of Ophthalmology*, 2015).

Los signos que caracterizan a la enfermedad, debiendo tener presente al menos uno de ellos, son:

- Presencia de al menos una drusa (figura 1) de tamaño intermedio (diámetro mayor o igual a 63 μ m), lesión amarilla que se encuentra por debajo del epitelio

pigmentario retinal (EPR), entre la membrana basal de las células del EPR y la capa colágena interna de la membrana de Bruch. Constituyen el sello distintivo de la DMAE seca y podemos diferenciarlas en cuanto a su tamaño en: pequeñas, si su diámetro es inferior a $63\text{ }\mu\text{m}$, intermedias, si su diámetro es igual o mayor a $63\text{ }\mu\text{m}$ y menor o igual a $125\text{ }\mu\text{m}$, y grandes, cuando su diámetro es mayor a $125\text{ }\mu\text{m}$; o bien en cuanto a sus características fundoscópicas, encontrando así drusas duras bien definidas, o blandas de bordes imprecisos.



Figura 1. Drusas
(imagen obtenida de Oftalvist, 2017)

- Anormalidades en el epitelio pigmentario de la retina, como hiperpigmentación o hipopigmentación.
- Pseudodrusas reticulares o depósitos drusenoides subretinianos (DDS) (Figura 2). Mientras que las drusas verdaderas se localizan típicamente por debajo del EPR, los DDS se visualizan mediante SD-OCT (tomografía de coherencia óptica) en el espacio subretiniano por encima de la banda hiperreflectiva correspondiente al EPR.

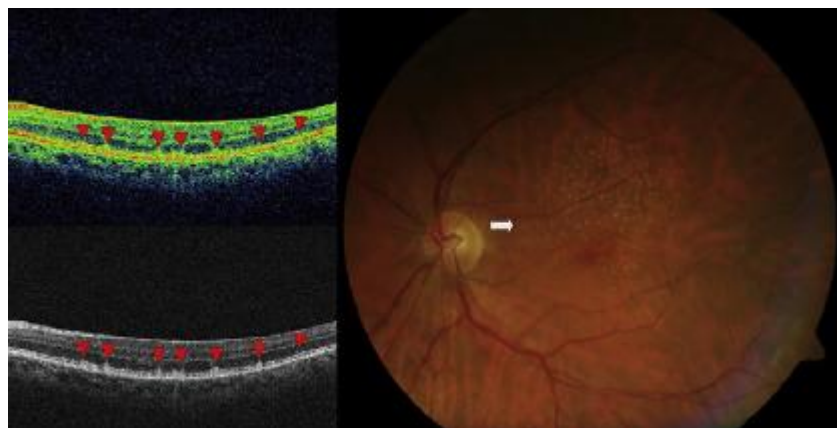


Figura 2. Depósitos drusenoides subretinianos
(Gallego-Pinazo et al., 2011)

- Presencia de alguna de las siguientes características:

- ✓ Atrofia geográfica de epitelio pigmentario retinal: se trata de una o varias zonas bien definidas de este epitelio, que se encuentran atrofiadas. Las drusas blandas normalmente se encuentran rodeando estas zonas, y acaban confluyendo dando lugar a lo que se conoce como drusas coalescentes (Figura 3). Cuando esta zona supera los 100 μm de diámetro, se habla de un desprendimiento drusenoide del EPR (Figura 4) Esto tiene lugar en estadios avanzados de la DMAE, en los que el centro de la fovea se encuentra implicado (a los 5 años del diagnóstico, un 19% de pacientes desarrollan atrofia geográfica y un 23% neovascularización coroidal).

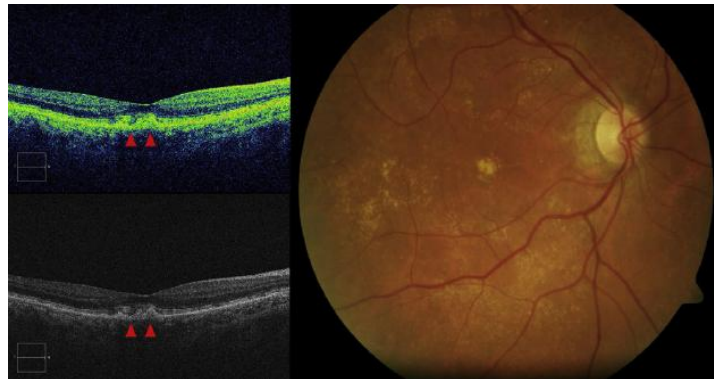


Figura 3. Coalescencia de drusas (Gallego-Pinazo et al., 2011)



Figura 4. Desprendimiento drusenoide del epitelio pigmentario retiniano (Gallego-Pinazo et al., 2011)

- ✓ Neovascularización coroidal (NVC): se produce debido a que los vasos sanguíneos de la membrana coriocapilar perforan y crecen a través de la

membrana de Bruch llegando hasta el epitelio pigmentario subretiniano y/o a los espacios subretinianos. En base a la clasificación de la DMAE neovascular que existe según los criterios basados en los hallazgos de la SD-OCT, instrumento con el que el análisis de los cambios a nivel de la interfase entre la retina externa y la coriocalilar subyacente puede realizarse de una manera rápida, sencilla y no invasiva; se encuentran:

1. Neovascularización tipo 1 (Figura 5): aquella localizada por debajo del EPR sin signos de infiltración de la proliferación fibrovascular hacia el espacio subretiniano. Es el tipo más frecuente de NVC en la DMAE. La disfunción de la barrera hematorretiniana externa (BHRE) permite la acumulación de fluido y la aparición de hemorragias tanto intra- como subretinianas. Posiblemente se trate de un fenómeno de larga evolución generado a modo de respuesta compensatoria a la hipoxia de la retina neurosensorial externa pero que, llegado el momento, induce cambios patológicos por incremento en el tamaño y flujo de estos neovasos coroideos. Por otra parte, la maduración de las neovascularizaciones tipo 1 puede asociar la dilatación polipoidea de alguno de los vasos coroideos, dando lugar a la aparición de la vasculopatía coroidea polipodal.
2. Neovascularización tipo 2 (Figura 5): aquella localizada en el espacio subretiniano, por encima de un EPR lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular. La asociación por SD-OCT de este tipo de neovascularización con la de tipo 1 es muy frecuente. La pérdida focal de la BHRE hace que la cronificación o recurrencia de fluido intrarretiniano sea mucho más frecuente.
3. Neovascularización tipo 3 (Figura 5): se corresponde con la proliferación angiomasosa retiniana (RAP), cuyos hallazgos tomográficos incluyen la presencia de desprendimiento seroso del EPR con edema retiniano quístico asociado o no a fluido subretiniano.

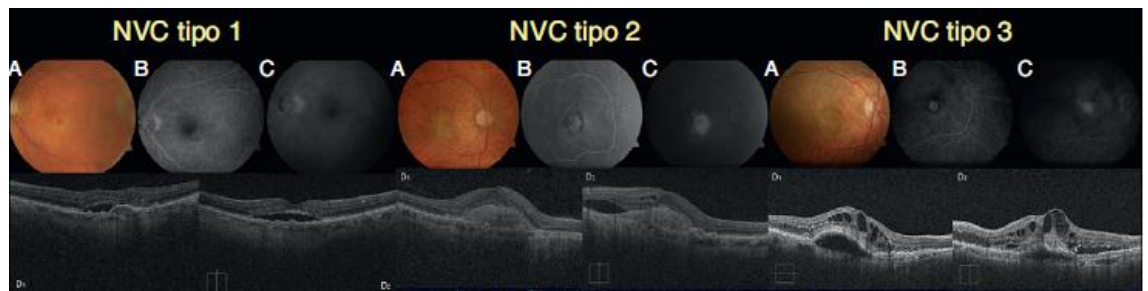


Figura 5. Distintos tipos de neovascularización
(Gallego-Pinazo et al., 2011)

- ✓ Vasculopatía coloidea polipodal: se caracteriza por múltiples y recurrentes desprendimientos serosanguíneos del epitelio pigmentario retinal.
- ✓ Proliferación angiomasosa retiniana (RAP): caracterizada por la proliferación de los capilares retinales en el área paramacular que se presentan como neovascularización intraretinal, subretinal o coroidal.

1.1.2. Clasificación de la DMAE

En cuanto a la clasificación de los distintos tipos de la enfermedad, en la bibliografía se encuentran varias, siendo una de ellas la propuesta por Gallego-Pinazo et al., quienes clasifican la DMAE en base a su clínica o según los diferentes estadios evolutivos de severidad.

Así, en base a su clínica, se pueden distinguir dos formas de DMAE:

- DMAE seca: representa 9 de cada 10 casos de esta entidad y los cambios típicos de ella consisten en el engrosamiento de la membrana de Bruch, la formación de drusas y la degeneración progresiva del epitelio pigmentario de la retina.
- DMAE neovascular o exudativa: que representa 1 de cada 10 casos de DMAE y lo que la caracteriza es el desarrollo de neovascularización coloidea.

Asimismo, se contemplan tres estadios evolutivos de severidad:

- ✓ Estadio precoz: se caracteriza por la presencia de drusas pequeñas o intermedias ($\leq 125 \mu\text{m}$, duras) y/o alteraciones pigmentarias del epitelio pigmentario de la retina (EPR); clínicamente suele ser asintomático o con mínimos síntomas visuales.

- ✓ Estadio intermedio: se caracteriza por la presencia de alguna drusa grande (>125 μm , blandas) y/o atrofas geográficas del EPR macular sin afectación foveal central; clínicamente cursa con disminución leve-moderada de visión, adaptación subóptima a la oscuridad, pérdida de sensibilidad al contraste o escotomas paracentrales.
- ✓ El estadio avanzado se define, en el caso de la DMAE seca, por la presencia de atrofas geográficas del EPR macular con afectación foveal central, lo cual condiciona una pérdida visual que, aunque de instauración progresiva y no aguda, es ciertamente severa; y en el caso de la DMAE neovascular, el desarrollo de NVC produce una pérdida visual aguda y severa, incluyéndose dentro del estadio avanzado de DMAE.

Debido a que la DMAE es una de las causas más comunes de ceguera temprana en los países desarrollados, en los últimos años se han llevado a cabo grandes avances en cuanto a su tratamiento. Sin embargo, estos resultan ser caros y requieren de un seguimiento por parte de personal especializado, lo que supone una gran barrera para una adecuada terapia o abordaje de la enfermedad. Debido a ello, nace un gran interés en la prevención o en el retraso de su progresión.

Estudios epidemiológicos han demostrado que en la patogénesis de esta enfermedad compleja se encuentran implicados múltiples factores. Entre ellos cabe destacar: la edad, raza, genética, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia, el tabaquismo y la dieta, siendo estos dos últimos junto con la edad los factores de riesgo no genéticos más influyentes, siendo además la dieta y el tabaquismo factores de riesgo modificables.

Llegamos así a la conclusión de que la modificación de la dieta como vía para frenar la progresión de la DMAE es altamente llamativa debido a la poca necesidad de ajuste individualizado del tratamiento y su relativamente bajo coste. Sin embargo, esta propuesta podría suponer un problema entre la población anciana, aquella con mayor riesgo de pérdida de visión, debido a la necesidad de cambios en el estilo de vida. Nace así la curiosidad por crear un suplemento nutricional compuesto de vitaminas, minerales, lípidos, y pigmentos de plantas, como los carotenoides y polifenoles, que ayude a alcanzar el objetivo deseado.

1.2. SÍNDROME DEL OJO SECO

Además de frenar el progreso de la DMAE, estos chicles ayudan a la producción de lágrima y al mantenimiento de una mejor integridad de la superficie ocular, por lo que podrían ser interesantes en el abordaje de la enfermedad del ojo seco, conocida comúnmente como síndrome del ojo seco.

El uso del término síndrome, que hace referencia a la presencia de un conjunto de signos normalmente aplicados a múltiples órganos sistémicos, tiende a trivializar una enfermedad discreta y debilitante (Lemp, 2008) que afecta cada vez más a la población. Fue en 2007 cuando la Sociedad de Película Lagrimal y Superficie Ocular (TFOS: *Tear Film & Ocular Surface Society*) lo definió como una enfermedad multifactorial que incluía tanto a la lágrima como a la superficie ocular, y que producía en las personas que lo padecían incomodidad, alteraciones visuales e inestabilidad de la película lagrimal que resultaban en un daño e inflamación de la superficie ocular y una mayor osmolaridad de la lágrima debido, bien a una disminución de la secreción, o un aumento de la evaporación. Esta hiperosmolaridad guarda relación con la inflamación de la superficie ocular debido a la activación de las diferentes quinasas que incrementan la producción de interleucinas 6 y 8 y otros factores proinflamatorios (Brockner et al., 2012).

Con la edad, la posibilidad de padecer esta enfermedad, también conocida como DED (*Dried Eye Disease*) aumenta considerablemente, así como entre la población joven, debido a la difusión de la cirugía refractiva, en la que se cortan los nervios corneales dando lugar a una alta incidencia de DED postoperatorio.

Pero no solo la edad, o la cirugía refractiva se cuentan como factores de riesgo para el desarrollo del ojo seco, sino también el sexo femenino, cambios hormonales, enfermedades sistémicas autoinmunes, alteraciones en el parpadeo, efectos secundarios a medicamentos, infecciones virales, diabetes, el uso de lentes de contacto, el uso prolongado de video pantallas y deficiencia de vitamina A, entre otros, provocan sea cual sea el factor o conjunto de factores que da lugar a ello, una expresión final de la enfermedad en la interfase que se crea entre la lágrima y la superficie ocular.

El concepto contemporáneo de la interfase lágrima-superficie ocular consiste en una capa de gel acuoso que contiene mucina. Ésta se encuentra más concentrada en la

superficie ocular, y su proporción va disminuyendo a medida que llega a la capa exterior lipídica. Esta capa exterior retrasa la evaporación de la lágrima, y su interacción con la mucina contribuye a la estabilidad de la lágrima entre los parpadeos. Desde estadios tempranos de la enfermedad, la lágrima se vuelve inestable entre parpadeos. Inicialmente, el organismo responde con una acción compensatoria y la frecuencia del parpadeo aumenta a fin de reestablecer la capa continua de lágrima necesaria para una visión clara. Estos síntomas son difíciles de describir para los pacientes, que presentan fatiga ocular debido al aumento de la frecuencia del parpadeo y que dificulta enormemente actividades cotidianas como leer, usar el ordenador, conducir y, en general, una calidad de vida que se ve progresivamente deteriorada debido, además de a la pérdida de visión, a la irritación y dolor que provoca.

Comúnmente, el diagnóstico de la enfermedad se basaba en los síntomas que los pacientes presentaban, lo que se ha cuestionado en los últimos tiempos, ya que solo un pequeño porcentaje de los mismos había sido diagnosticado correctamente. Y esto es debido fundamentalmente a que los síntomas de la enfermedad no necesariamente reflejan la severidad de la misma, encontrando pacientes sin signos de DED, es decir, sin presencia de tinciones corneales y valores reducidos de Schirmer que eran altamente sintomáticos, y pacientes con daños oculares severos que presentaban pocos síntomas subjetivos. Por tanto, la falta de concordancia entre signos y síntomas de la enfermedad dificulta tanto el diagnóstico de la misma como su abordaje terapéutico en base a la severidad de la enfermedad y su posterior seguimiento a fin de esclarecer la eficacia de los tratamientos.

Se han desarrollado numerosos esquemas para DED desde el comienzo del estudio de la enfermedad, tanto para su diagnóstico como para su tratamiento. Uno de ellos se basa en la triple clasificación del ojo seco ideada por el Dr. J. Murube y que se presenta en la tabla 1.

Los tratamientos consisten, en general, en la instilación de lágrimas artificiales o colirios que contienen lípidos, mucina y componentes que retrasan o impiden la evaporación, agentes inmunomoduladores con efectos antiinflamatorios, corticoesteroides, estabilizadores de la lágrima, tapones lagrimales y cambios en la forma de vida y en la alimentación, siendo los estadios precoces aquellos en los que la suplementación nutricional toma especial relevancia, al contrario de lo que sucede en el tratamiento de la DMAE. A pesar de que la mayoría de los productos están patentados,

como lo están los Eyegum[®], solo publicaciones y resúmenes publicados en conferencias están al alcance, lo que dificulta su estudio. Ello puede deberse al hecho de que la FDA estipula unos criterios que consisten en la mejora de al menos un signo y un síntoma clínica y estadísticamente significativo (Lemp, 2008), lo que da lugar a problemas debido a la falta de concordancia citada anteriormente entre signos y síntomas de la DED. Ello supone una barrera para obtener la aprobación para su comercialización como producto terapéutico para la DED, y por ello se encuadran bajo la denominación de productos que complementan el cuidado del ojo.

ETIOPATOGENIA	GLÁNDULAS AFECTADAS	SEVERIDAD DE LA AFECTACIÓN OCULAR (según signos y síntomas del paciente y examen de la superficie ocular con lámpara de hendidura)
Etario	Acuodeficiencia: insuficiencia secretora de las glándulas lacrimales principales y accesorias. El ojo seco acuo-deficiente se puede clasificar en ojo seco Sjogren (asociado a enfermedades sistémicas como son: artritis reumatoide, lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria o esclerosis) o no Sjogren (provocado por deficiencia intrínseca de la glándula lagrimal, inflamación o infiltración de la glándula lagrimal, obstrucción de la glándula lagrimal, insuficiencia de la unidad funcional lagrimal (hiposecreción) o relacionado con la edad)	Leve 1-minus: síntomas de sequedad ocular en condiciones de sobreexposición)
Hormonal	Lipodeficiencia: afectación a nivel de las glándulas de Meibomio principalmente, aunque también alteraciones de las glándulas de Zeiss del borde del párpado y alteraciones de la secreción del componente graso de las glándulas de Moll pueden dar lugar a ello	Leve grado 1: sensación de sequedad, picor, sensación de raspado, fotofobia y BIVA (<i>Blinking-improved Visual Acuity</i> : agudeza visual que mejora de forma intermitente) en ambientes normales
Farmacológico (Fármacos con efecto hiposecretor exocrino como los antidepresivos, ansiolíticos o anticolinérgicos)	Mucindeficiencia: alteración de las células caliciformes principalmente, y en menor medida por daño en las glándulas lacrimales que producen escasa secreción mucínica	Medio o grado 2: además de los síntomas del grado leve, presentan signos detectables a través de la lámpara de hendidura, como son: erosiones epiteliales, queratopatía punteada, legaña o tiempo de rotura lagrimal bajo.

Inmunopático	Epiteliopata: en el caso de epiteliopatía primaria, los problemas o daños corneales no se relacionan con la secreción dacrioglandular pero impiden la formación de una correcta película lagrimal. En cambio, en la epiteliopatía secundaria, una acuodeficiencia, lipodeficiencia o mucindeficiencia lacrimales debidas a una disfunción de las dacrioglándulas provoca daño en el epitelio corneal agravando la sequedad ocular	Grave o grado 3: signos visibles y detectables en la lámpara de hendidura que son permanentes. Los más comunes son: úlceras corneales, neovascularización corneal, nefelios (pequeña mancha blanquecina en la córnea) o leucomas
Hiponutricional (falta de vitamina A o de ácidos grasos en la dieta)	Deficiencias exocrinas no lagrimales: sequedad de boca, nariz, vagina o garganta	Grado 3-plus: la agudeza visual queda permanentemente disminuida
Disgenético		
Adenítico (inflamatorio infeccioso o alérgico)		
Traumático		
Neurológico		
Tantálico (la lágrima es normal o incluso excesiva, pero la superficie ocular permanece seca, por ejemplo, los casos de parálisis palpebral)		

2. OBJETIVOS

Tanto la degeneración macular asociada a la edad como el ojo seco, son dos enfermedades que afectan cada vez más a la población y cuyos tratamientos siguen en estudio, además de ser en ocasiones costosos y, por lo tanto, inaccesibles para parte de la población.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre los Eyegum[®], unos chicles que complementan el cuidado del ojo, y son considerados un suplemento nutricional, a fin de esclarecer si resultarían eficaces o no como coadyuvantes en el tratamiento o prevención de dichas enfermedades, y evaluar una posible mejora de los mismos.

3. METODOLOGÍA

El trabajo que se presenta es una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica existente sobre el tema planteado y aquellos que guardan una estrecha relación con el mismo.

Para llevar a cabo dicha revisión, se han empleado bases de datos electrónicas internacionales entre las que cabe destacar *Pubmed*, *Scopus*, *Science Direct* y *Web of Science*. Asimismo, se ha llevado a cabo una búsqueda inversa (a través de la bibliografía de otros artículos).

Los términos utilizados en las bases de datos internacionales fueron: *dry eye*, *macular degeneration*, *nutritional supplements*, *antioxidants*, *vision care*.

Para aquellos artículos que no eran de publicación libre, se buscó su acceso a través de la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla (famaUS).

La búsqueda se realizó durante los meses de febrero, marzo, abril y mayo de 2018 en las bases de datos anteriormente mencionadas.

Tras leer el *abstract* de los trabajos identificados, se excluyeron aquellos artículos que no pudieron conseguirse a texto completo, o aquellos que no suministraban la información suficiente en el resumen.

Una vez llevada a cabo su lectura, se prosiguió a realizar la búsqueda inversa a fin de acceder a aquellos artículos que en la búsqueda inicial no hubieran aparecido y resultaran de interés para el tema tratado.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ESTUDIOS QUE AVALAN EL EFECTO DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

En 1940 se comercializan por primera vez suplementos vitamínicos para el cuidado del ojo, en base al estudio de la enfermedad ocular relacionada con la edad (*Age-related eye disease study*, AREDS). Este estudio sugiere que los suplementos nutricionales constituyen una vía prometedora para frenar el progreso de la DMAE avanzada. Además, se dilucida que también resultan beneficiosos para frenar la progresión de las cataratas y en el tratamiento del ojo seco, y sigue en estudio su posible validez para el tratamiento del glaucoma y de la retinopatía diabética. Esto es debido a que, comparado con otros órganos, el ojo es prácticamente el único susceptible al estrés oxidativo debido a su elevado consumo de oxígeno, su alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados y a la exposición a la luz visible (Beatty et al., 2000) y, por lo tanto, una interesante diana para los compuestos antioxidantes.

El AREDS, patrocinado por el Instituto Nacional Ocular evaluó la progresión de DMAE en participantes que recibieron suplementación durante una media de 6.3 años. Se administraron cuatro tipos diferentes de suplementos: placebo, antioxidantes (15 mg de β -caroteno, 500 mg de vitamina C y 400 IU de vitamina E), zinc (80 mg de óxido de zinc y 2 mg de cobre) y antioxidantes combinados con zinc, que fueron seleccionados en base a los conocimientos de la enfermedad que se tenían en los años ochenta, cuando el AREDS fue concebido. El estudio del efecto que las diferentes suplementaciones tenían se llevó a cabo mediante la comparación de las imágenes retinianas de los pacientes sometidos al estudio con aquellas de personas sin ningún tipo de patología y aquellas con DMAE avanzada.

Este estudio propuso entonces otra clasificación:

- Categoría 1 (no DMAE): presencia de 5 o menos drusas pequeñas ($< 63 \mu\text{m}$)
- Categoría 2 (DMAE leve): presencia de múltiples drusas pequeñas, drusas intermedias no extensivas ($63\text{-}124 \mu\text{m}$), anormalidades pigmentarias del EPR, o una combinación de ellas.

- Categoría 3 (DMAE intermedia): al menos una drusa grande ($< 125 \mu\text{m}$), drusas intermedias extensivas y atrofia geográfica sin afectación de la zona foveal.
- Categoría 4 (DMAE avanzada): atrofia geográfica central, DMAE neovascular en un ojo, o pérdida de visión como resultado de la DMAE, sea cual sea el tipo de lesión.

Como resultado, el estudio demostró que la suplementación consistente en la combinación de antioxidantes y zinc reducía el riesgo de la progresión de los estadios intermedios o avanzados en un 25% aproximadamente, así como el riesgo de pérdida de visión de 3 o más líneas en un 19%; y que, por lo tanto, aquellos pacientes que estuviesen clasificados en las categorías 3 y 4 de la AREDS, deberían tomar suplementación nutricional de antioxidantes y zinc.

Para el momento en el que el estudio fue publicado, en 2001, los avances en el campo de la bioquímica habían sido enormes, y se demostró entonces que altos valores de zinc podrían estar asociados con más hospitalizaciones debido a alteraciones genitourinarias y anemia, por lo que se propuso reducir la dosis a 25 mg, cantidad máxima absorbible por el intestino. Además, se comprobó que la dosis de β -caroteno usada en el estudio suponía un riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en pacientes fumadores, y que disminuía la absorción de luteína y zeaxantina, compuestos que se identificaron como aquellos que se encontraban altamente concentrados en la mácula y cuya consumición estaba relacionada con una disminución del riesgo de padecer DMAE, al igual que los ácidos grasos omega 3.

Estos nuevos conocimientos llevaron entonces al inicio de AREDS2, que comenzó en 2006 y se publicó en 2013. Este nuevo estudio pretendía evaluar los efectos en las cataratas, en la DMAE y en la pérdida de visión moderada con 10 mg de luteína, 2 mg de zeaxantina y/o 650 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) y 350 mg de ácido docosahexaenoico (DHA). Adicionalmente, los participantes recibieron, de forma aleatoria, una de las siguientes opciones:

- La fórmula original de AREDS
- La fórmula de AREDS sin β -caroteno
- La fórmula AREDS con una dosis de zinc menor (25 mg)
- La fórmula AREDS sin β -caroteno y con una dosis de zinc menor

Tras llevar a cabo esta segunda parte del estudio, se evidenciaron los efectos positivos que tenían la luteína y la zeaxantina, generando un 10% más de beneficio que la fórmula original del AREDS. La supresión del β -caroteno conllevó a un aumento del beneficio de un 18%, quizás debido a la mejora de los fenómenos de absorción; y quedó en evidencia que la adición de ácidos grasos omega 3 no resultaba ni beneficiosa ni perjudicial (Hobbs Bernstein, 2014).

Dentro de los estudios que avalan el uso de suplementos nutricionales para el tratamiento o prevención del ojo seco, destacan los ensayos clínicos con grupos cruzados (ambos tratamientos en estudio, experimental y control, son administrados a cada paciente en periodos sucesivos que han sido determinados aleatoriamente, lo que permite a cada sujeto ser su propio control). Uno de ellos es el realizado por Blades et al. (2001) en el que 30 mujeres y 10 hombres que sufrían ojo seco con una edad media de 53 años (rango de 38-69) y que no estaban recibiendo ningún tratamiento para ello, fueron sometidos a un tratamiento durante 3 periodos de tiempo:

- Periodo de 30 días sin tratamiento
- Periodo de 30 con administración de placebo
- Periodo de 30 con administración de antioxidantes orales

Los participantes fueron evaluados en condiciones iniciales y tras cada periodo. Esta evaluación se basaba en diferentes test que pretendían evaluar el volumen y la calidad de la lágrima, la salud de los tejidos oculares y la severidad de los síntomas experimentados. Éstos se realizaron siguiendo siempre un mismo orden a fin de evitar cualquier variable que pudiese influir en los resultados de los test posteriores, y fueron: tiempo de adelgazamiento lagrimal (*Tear Thinning Time*), test del hilo de la Universidad Caledonia de Glasgow (*Glasgow Caledonian University Thread test*), cuestionario sobre el ojo seco (*Dry Eye Questionnaire*) y, por último, citología de impresión conjuntival (*Conjunctival Impression Cytology*)

Este estudio era a doble-ciego para los periodos de placebo y antioxidantes orales, pero a simple-ciego para el periodo en el que los participantes no recibían tratamiento, ya que no había manera de enmascarar la falta de tratamiento en dicho periodo.

El tratamiento consistía en un complejo vitamínico denominado VisionACE® (producto comercializado en Reino Unido) administrado en forma de cápsulas que contenía la siguiente composición:

COMPONENTES	CANTIDAD MEDIA POR DOS CÁPSULAS
β-caroteno	6 mg
Vitamina E	120 mg
Vitamina C	300 mg
Vitamina B6	30 mg
Vitamina D (200 IU)	5 µg
Tiamina (Vitamina B1)	15 mg
Rivoflavina (Vitamina B2)	10 mg
Vitamina B12	9 µg
Folacina (administrada como ácido fólico)	500 µg
Vitamina K	200 µg
Ácido pantoténico	20 mg
Magnesio	100 mg
Zinc	15 mg
Hiero	6 mg
Yodo	200 µg
Cobre	2 mg
Manganeso	4 mg
Selenio	200 µg
Cromo	100 µg
Cistina	40 mg
Metionina	40 mg
Rivoflavonoides	30 mg

Tabla 2. Composición de las cápsulas VisionACE® (Blades et al., 2001).

Por otro lado, las cápsulas placebo eran idénticas en color, textura, forma y tamaño y contenían únicamente polvo de almidón. Eran igualmente elaboradas y suministradas por Vitabiotics.

Los resultados obtenidos se evaluaron en base a los distintos periodos de tratamiento. Así, tras el periodo de no tratamiento, no se encontró ninguna diferencia significativa en los parámetros objetivos y subjetivos estudiados; sin embargo, en el periodo de tratamiento con placebo, los parámetros subjetivos habían mejorado.

Por su parte, el tratamiento con antioxidantes orales supuso en los sujetos sometidos al estudio una mejora de la estabilidad de la película lagrimal y de la salud de la conjuntiva, pero no una mejora en el volumen lagrimal. Los síntomas subjetivos no mostraron ninguna mejora significativa, ya que incluso tras el periodo de tratamiento con placebo, los sujetos referían una mejora.

El avance más importante desde un punto de vista clínico se consiguió en sujetos que tenían un tiempo de adelgazamiento lagrimal entre 5 y 10 segundos al comienzo del estudio, y que consiguieron mejorarlo, llegando a periodos por encima de los 10 segundos.

4.2 COMPOSICIÓN DE LOS CHICLES EYEGUM®

Una vez conocidos los estudios clínicos que avalan la eficacia de los suplementos nutricionales en la mejora de estas patologías oculares, a continuación se recoge una descripción pormenorizada de los componentes del chicle Eyegum® objeto del trabajo, que justifiquen su uso, para finalmente, argumentar la selección del chicle como forma farmacéutica alternativa que ofrece ventajas adicionales frente a las formas de dosificación previamente comercializadas.

4.2.1 Vitamina A

Esta vitamina liposoluble es importante para mantener la función de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, de manera que un déficit de ella podría dar lugar a cambios morfológicos. El déficit de vitamina A es una de las causas responsables del síndrome de ojo seco y, a pesar de ser una condición rara en el mundo occidental, podemos encontrarla en determinadas situaciones como son: fibrosis quística, síndrome del intestino corto, cirrosis biliar, hepatitis crónica, carencias nutricionales y síndromes de mala absorción que, a menudo, son infectados por parásitos intestinales como *Ascaris lumbricoides*, *Ancilostomides* y *Giardia lamblia*, lo que puede agravar el entorno inflamatorio y los signos y síntomas de la hipovitaminosis A. También los tratamientos de ciertas enfermedades que den lugar a alteraciones digestivas, pancreatitis crónica provocada por alcoholismo crónico, enfermedad autoinmune del pulmón y del hígado, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, entre otras enfermedades que afectan al sistema digestivo, pueden ocasionar un déficit de esta vitamina.

La ceguera nutricional debido a la falta de vitamina A sigue siendo una causa importante de ceguera en el mundo, ya que un déficit de ésta priva a las células fotorreceptoras del cromóforo visual y, además, provoca la desorganización de los bastones en la retina periférica, la degeneración de los conos y la pérdida de la expresión de la lecitina retinol aciltransferasa, enzima importante en el proceso de la fototransducción, en el epitelio pigmentario retinal (Zhong et al., 2012). Además, el

ciclo biológico es regulado por la luz y, por lo tanto, depende de la vitamina A, ya que son los bastones, los conos y la melanopsina de las células ganglionares fotosensibles de la retina, los que contribuyen a esta función de regulación.

Por otro lado, se conoce que la vitamina A está implicada en la diferenciación epitelial, y que es esencial para el desarrollo de las células caliciformes de la conjuntiva productoras de mucus (Blades et al., 2001). Juega un papel importante en el desarrollo de la retina y del ojo en su conjunto, el cual no se desarrollaría sin la presencia de STRA6, receptor de la RBP (*plasma retinol binding protein*) que regula la absorción de vitamina A. De la misma forma, desempeña un papel importante en la salud corneal, de manera que la sequedad corneal y la aparición de úlceras corneales por falta de vitamina A es otra causa común de ceguera (Zhong et al., 2012).

Además de por sus propiedades antioxidantes, el uso de esta vitamina resulta interesante, ya que interviene en el mantenimiento del tejido conjuntival y, por lo tanto, en la estabilidad de la película lagrimal (Burton et al., 1985). De la misma manera, las glándulas lagrimales y las glándulas de Meibomio están compuestas por epitelio y, por lo tanto, la vitamina A sería fundamental para su desarrollo y mantenimiento.

4.2.2 Vitamina C

Podría decirse que es uno de los dos antioxidantes claves para el ojo. Se encuentra en una concentración de 1 mM en el humor acuoso, pero es el epitelio corneal el tejido que presenta mayor cantidad de ácido ascórbico. El ser humano no cuenta con la capacidad de sintetizarlo debido a que no posee la enzima L-Gulonolactona oxidasa necesaria para su síntesis, por lo que todo debe ser ingerido con la dieta.

Su alta concentración en el humor acuoso, junto con su capacidad para absorber la luz UV, hace que se le denomine como la pantalla solar fisiológica, ya que actúa evitando la penetración de la luz UV y protegiendo a los tejidos del daño oxidativo inducido por la radiación.

El ácido ascórbico es oxidado por las especies reactivas de oxígeno (ROS) en un proceso que detoxifica o estabiliza los radicales hidroxilo y superóxido. Este proceso consta de dos etapas: En la primera de ellas, el ácido ascórbico se transforma en radicales libres de ascorbato, los cuales pueden ser reciclados de nuevo a ácido ascórbico gracias a la acción de la enzima ascórbico reductasa y, posteriormente, a

deshidroascorbato (DHA). A continuación, la DHA se reduce para regenerar el ácido ascórbico bien vía glutatión-dependiente o con antioxidantes de bajo peso molecular como el glutatión o la cisteína, lo que asegura niveles bajos de DHA.

En ausencia del ciclo ácido ascórbico-DHA, el DHA sufre una degradación irreversible hasta ácido diketoglucónico, el cual está implicado en la modificación y creación de entrecruzamientos de las proteínas del cristalino.

Además, el ácido ascórbico protege el poder reductor de otros antioxidantes como la vitamina E (α -tocoferol), mediante la recaptación de sus radicales en las membranas. Esta propiedad resulta esencial para la síntesis de colágeno, actuando como cosustrato para las enzimas hidroxilasa y oxigenasa implicadas en la biosíntesis de pro-colágeno, carnitina y neurotransmisores, además de poseer propiedades inflamatorias.

Sin embargo, a pesar de sonar contradictorio, el ácido ascórbico, al ser un agente reductor, podría actuar como pro-oxidante mediante la reducción de iones metálicos que darían lugar a radicales libres a través de la reacción de Fenton. Esto ha sido estudiado, entre otros por Carr y Frei (1999), que llevaron a cabo una revisión bibliográfica sobre el papel de la vitamina C en presencia y ausencia de iones metálicos. A pesar de que los datos de oxidación proteica por vitamina C en humanos son escasos e inconcluyentes, aquellos de animales muestran un papel importante y consistente de la vitamina C como antioxidante, por lo que sería de interés abordar en estudios futuros el papel que la vitamina C podría desempeñar en el daño oxidativo.

4.2.3 Vitamina E

Se trata de un antioxidante liposoluble que previene la oxidación de los ácidos grasos, por lo que resulta de gran interés para la protección de la retina, un entorno rico en lípidos.

La vitamina E actúa como antioxidante al romper las cadenas oxidativas, al igual que lo hacen la vitamina A y C. Además, ésta ejerce una actividad antioxidante de forma indirecta al realzar a otros antioxidantes actuando como un inductor enzimático de fase II. De esta forma, juega un papel importante, junto con la luteína, en la protección de las células del epitelio pigmentario retinal frente a la oxidación por acroleína, componente mayoritario del humo de los cigarrillos y producto de la peroxidación lipídica (McCusker et al., 2016). Este componente causa una pérdida significativa de la

viabilidad de las células del epitelio pigmentario retinal, aumentando el daño oxidativo, disminuyendo la defensa antioxidante, inactivando la ruta Keap1/Nrf2 (mayor ruta de respuestas citoprotectoras frente al estrés oxidativo y electrofílico) y provocando disfunción mitocondrial. En este sentido, Zhihui et al. han usado las células ARPE-19 (línea celular del epitelio pigmentario retinal) como modelo de degeneración macular asociada la edad y al tabaquismo en un estudio sobre efectividad de la vitamina E. El tratamiento con α -tocoferol se ha visto que activaba la ruta Keap1/Nrf2 aumentando la expresión de Nrf2 e induciendo su translocación al núcleo. Consecuentemente, la expresión y/o la actividad de las siguientes enzimas de fase II aumentaba: cisteína glutamato ligasa, NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1, hemo oxigenasa 1, glutatión S transferasa y superóxido dismutasa, por lo que la capacidad antioxidante total y el glutatión también aumentaban. Esta mejora de la defensa antioxidante protegía la línea celular ARPE-19 de la acroleína, disminuía el número de especies reactivas de oxígeno y los niveles de oxidación proteica y mejoraba la función mitocondrial. Estos resultados, por lo tanto, sugieren que la vitamina E protege a la línea celular ARPE-19 de la toxicidad celular inducida por la acroleína, no solo como un antioxidante, sino como un inductor de enzimas de fase II.

4.2.4 Luteína y zeaxantina

La mácula se compone únicamente de tres carotenoides: luteína, zeaxantina y meso-zeaxantina, los cuales se obtienen a través de la dieta gracias a vegetales de hoja verde, y de vegetales y frutas, amarillos y naranjas. Sin embargo, la meso-zeaxantina raramente se encuentra en la dieta y se cree que se forma en la mácula por transformación metabólica de los carotenoides ingeridos (Bernstein et al., 2015).

Con la dieta sería posible alcanzar el umbral mínimo de pigmentos maculares, que en el mundo occidental se corresponde con 1-2 mg por día. Sin embargo, para alcanzar la protección brindada por éstos frente a la degeneración macular asociada a la edad, sería necesario la ingesta de 6 mg de luteína y zeaxantina por día, lo que sugiere un marcado déficit de éstos en la dieta, los cuales sería conveniente ingerir con la suplementación nutricional (Kijlstra et al., 2012).

Dichos carotenoides son conocidos por poseer numerosos efectos terapéuticos, ya que actúan como fuertes antioxidantes y antiinflamatorios, mitigando problemas oculares y disminuyendo el estrés oxidativo en la retina.

La actividad antioxidante es importante ya que la retina presenta una alta demanda de oxígeno y debido al metabolismo aeróbico se forman varios intermedios reactivos, entre ellos, el peróxido de hidrógeno, el oxígeno singlete y los radicales hidroxilos (Carpentier et al., 2009). Estas especies reactivas causan daño a los lípidos de la retina, los cuales son altamente susceptibles al daño oxidativo ya que principalmente están compuestos de ácidos grasos poliinsaturados. La luteína lleva a cabo dicha actividad mediante la creación de dobles enlaces no conjugados con las especies reactivas de oxígeno (Kijlstra et al., 2012), mientras que la zeaxantina lo lleva a cabo actuando como un inductor enzimático de fase II a través de Nfr2 (Manikandan et al., 2015).

Además, estos carotenoides actúan como filtro de luz azul (máxima absorción a 450 nm), lo que es fundamental para la prevención del daño por estrés oxidativo de los segmentos exteriores de los fotorreceptores. Es aquí donde los carotenoides ejercen su potencial antioxidante, acumulándose en los segmentos exteriores de los fotorreceptores, saturados con ácidos grasos poliinsaturados, objetivo prioritario de la peroxidación lipídica (Manikandan et al., 2015).

4.2.5 Zinc

El glutamato es el neurotransmisor excitador más importante en la vía de transmisión de la información visual principal o vertical de la retina.

Todos los tipos de fotorreceptores (conos y bastones), las células bipolares y las ganglionares liberan glutamato, el cual se almacena en vesículas para transportarlo hasta los terminales presinápticos, permitiendo así controlar la liberación del glutamato y, en definitiva, la transmisión glutamatérgica.

En la retina, como en otras áreas del SNC, nos encontramos con una gran diversidad de receptores de glutamato, tanto metabotrópicos como ionotrópicos.

Los receptores ionotrópicos de Glu de tipo NMDA (NMDARs) forman un canal iónico que permite la entrada de calcio y en menor medida, de sodio. La actividad de los NMDARs está finamente controlada a través de seis sitios específicos de modulación (Figura 6). Además del sitio de reconocimiento con el cual interactúan los agonistas y antagonistas competitivos, encontramos un sitio al que se unen los coagonistas, un sitio en el canal iónico al que se une el magnesio, que regula la actividad del canal en forma

dependiente del voltaje, un sitio más externo en el canal, un sitio modulador para las poliaminas y un sitio modulador negativo para el zinc.

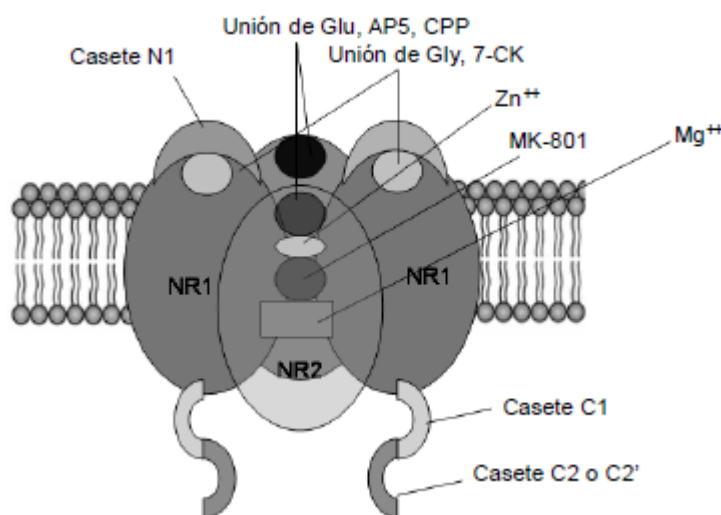


Figura 6. Estructura de los receptores NMDA (Lee-Rivera y López-Colomé, 2005).

La transmisión glutamatérgica es crítica en la retina y en otras áreas del SNC y, por ello, cualquier desequilibrio en los niveles de glutamato origina alteraciones funcionales que pueden ocasionar la muerte neuronal y/o afectar a otros sistemas de neurotransmisión. Esto es debido a que una característica de los fotorreceptores de los vertebrados es que, en la oscuridad, una corriente catiónica interna mantiene a la célula en un estado de despolarización, por lo que los fotorreceptores liberan continuamente su neurotransmisor principal, el glutamato, a la hendidura sináptica (Anastassov et al., 2014).

Es entonces cuando el zinc, modulador negativo, cobra importancia, llevando a cabo un mecanismo de *feedback*, que provoca una disminución de la entrada de calcio, modulador positivo y, por lo tanto, una disminución de la liberación vesicular de glutamato.

En base a ello, Anastassov et al. realizaron un estudio en el que se demostró que la eliminación del zinc mediante inyección de histidina como agente quelante, resultaba en un daño retiniano similar al producido por el agonista del receptor de glutamato, el ácido kaínico. Sin embargo, cuando se inyectaba una cantidad equimolar de zinc tras la histidina, las células retinianas resultaban ilesas, lo que demostraba que la co-liberación

del zinc y el glutamato por los fotorreceptores, proporcionaba un sistema de *auto-feedback* que jugaba un papel importante en la protección de la retina.

4.3 ¿QUÉ PODEMOS ENCONTRAR EN EL MERCADO?

En el mercado actual se encuentran numerosos suplementos nutricionales para el cuidado del ojo, la mayoría de ellos en forma de cápsulas, como Hyabak Caps[®] y Retilut[®], entre otros. También se encuentran en forma de comprimidos como Eyewise[®] e incluso infusiones como Infuvision[®], del mismo laboratorio que los Eyegum[®] (Optical Care).

Muchos de estos suplementos contienen ácidos grasos omega 3, especialmente ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentanoico (EPA). Éstos se encuentran de forma natural en peces de agua profunda como el salmón y las sardinas, así como en las semillas de lino y en las nueces.

Un aumento en el consumo de éstos conlleva a una disminución de los mediadores proinflamatorios. Además, el DHA se ha encontrado en altas concentraciones en la retina, cuya función principal se centra en aportar la fluidez a las membranas de los fotorreceptores (McCusker et al., 2016).

Estos ácidos grasos fueron añadidos al AREDS2 sin obtener resultados significativos, es decir, no resultaron ni beneficiosos ni perjudiciales en el tratamiento del progreso de la DMAE. Quizás una concentración mayor de ellos hubiese dado lugar a resultados beneficiosos, ya que a menudo muchos oftalmólogos recomiendan el tratamiento con 1000 mg diarios de aceite de semilla de lino. Esto puede deberse a que la ingesta de ácidos grasos omega 3 lleva asociado muchos beneficios, incluyendo entre ellos, salud cardíaca, mejora de la DMAE y del DES (Hobbs y Bernstein, 2014).

La mejora del síndrome del ojo seco podría basarse, en el tratamiento de aquellos casos en los que la causa sea la disfunción de las glándulas de Meibomio. Así, aumentando la ingesta de lípidos, se compensaría la falta del componente lipídico de la lágrima; aunque sigue pendiente la evaluación de su eficacia.

4.4 ¿POR QUÉ LOS EYEGUM[®]?

A lo largo de la historia, se han empleado distintos materiales para masticar, a fin de refrescar el aliento o aliviar la sequedad bucal. Pero es en 1970 cuando este concepto va

progresando y pasa ser, entre otros, un sistema de liberación de principios activos con efecto sistémico (Wessel et al., 2016). La introducción y el posterior éxito de los chicles de nicotina supusieron una gran apertura a un camino hacia la aceptación general del chicle como un sistema de liberación medicamentosa.

Su facilidad de uso y la concepción de éste como una “golosina” permiten al paciente recibir la suplementación nutricional de una manera más cómoda sin la sensación de estar medicándose. El chicle estimula las glándulas salivares, duplicando 10 veces la secreción salivar durante los 5 primeros minutos de masticación, tiempo que debe ser masticado Eyegum® cada día. Esto conlleva a que los componentes se disuelvan rápidamente, siendo tragados y absorbidos a una alta velocidad, aproximadamente a unos 2 mL/min, lo que dificulta alcanzar altas concentraciones de principio activo durante la masticación, y los efectos adversos que esto conlleva (Wessel et al., 2016). Al estimular las glándulas salivares, se alivian los síntomas que padecen aquellas personas con xerostomía. Los síndromes de Sjorgen (enfermedad autoinmune que cursa con sequedad bucal y ocular) y el síndrome X (caracterizado por sequedad bucal, ocular y sequedad vaginal) cursan con sequedad de las mucosas, por lo que este chicle podría servir como un doble tratamiento, aliviando la sequedad bucal y la ocular con un solo producto y, por lo tanto, simplificando la complejidad del tratamiento. Además, aquellas personas que padecen xerostomía, prefieren usar los chicles a la saliva artificial, a pesar de que no hay evidencia de que una opción sea mejor que la otra (Wessel et al., 2016).

La liberación de los principios activos del chicle depende de varios factores, como la velocidad de masticación, la composición de la goma base y de la solubilidad en agua de los principios activos, de manera que los principios activos solubles en agua (vitamina C y zinc) son liberados en los primeros minutos de masticación mientras que los liposolubles (vitamina A, vitamina E, luteína y zeaxantina) permanecen retenidos durante más tiempo a la goma base (Wessel et al., 2016).

Tres de los componentes de dicho chicle contribuyen, además, a una mejora de la salud bucal (Wessel et al., 2016):

- Zinc: reducción de compuestos volátiles de sulfuro que dan lugar al mal olor o halitosis y que son producidas por bacterias gran negativas anaerobias que se encuentran adheridas a la lengua o bien asociado a la periodontitis.

- Vitamina C: debido a su acidez inhibe la formación de cálculos, sales minerales de fosfato de calcio que se calcifican y endurecen el *biofilm* oral.
- Xilitol: disminución del *biofilm* oral mediante la alteración de la membrana celular de las bacterias y su unión con las superficies bucales.

Adicionalmente, este sistema presenta importantes ventajas como: comienzo rápido de la acción, alta biodisponibilidad, buen sabor, fácil administración, listo para usar sin necesidad de tomarlo con agua, y una alta aceptación por parte del paciente, entre otras (Surana, 2010).

Sin embargo, en pacientes en los que el uso de este chicle estaría más recomendado, es decir, en aquellos de una edad alrededor de los 50 años, la masticación podría resultar un inconveniente, al igual que en pacientes con desórdenes temporomandibulares, quienes presentan limitaciones en la función masticatoria. Ésta puede verse afectada por un conjunto de factores directos (dolor, falta de algunos dientes, uso de dentaduras), y factores indirectos (desplazamientos del disco, hiper movilidad mandibular, susceptibilidad individual). Las personas que padecen dicho desorden presentan alteraciones en la fuerza, los movimientos y el tiempo de masticación, es decir, una función masticatoria debilitada a fin de evitar dicho dolor (Rodrigues et al., 2015), lo que podría alargar el tiempo necesario de masticación del chicle.

Así mismo, cabe destacar que la función masticatoria se ve empobrecida por diversos factores, como la edad, el tabaquismo, el sexo masculino y una baja actividad física (Feizi et al., 2015). Además, no hay que olvidar que la masticación es un proceso que debe ser aprendido, es decir, no es una característica innata, pero que una vez adquirido, se convierte en un acto reflejo (Markovic et al., 1999), lo que la convierte en un factor de variación interindividual.

5. CONCLUSIONES

1ª Tras llevar a cabo la revisión bibliografía presentada, se llega a la conclusión de que los Eyegum® constituyen una buena opción como un soporte adicional al tratamiento de las enfermedades citadas. Se trataría de un complemento y no un sustitutivo de las terapias actuales, pero que mejoraría con creces su progresión en el caso de la DMAE, o su sintomatología en el caso del ojo seco.

2ª Su facilidad de administración y lo atractiva que resulta, ayudarían a la adherencia del paciente al producto y, por lo tanto, a la adquisición de los objetivos deseados. Además, contribuye a aliviar los síntomas de sequedad bucal, asociados en numerosos casos a la sequedad ocular, y a la salud bucal.

3ª Sin embargo, esta forma farmacéutica podría suponer un impedimento para aquellos pacientes en los que este suplemento sería más necesario, es decir las personas mayores de 50 años, ya que ambas enfermedades presentan como factor de riesgo, la edad. La función masticatoria debilitada y el uso de dentaduras podrían dificultar la masticación necesaria para la liberación de los componentes, durante al menos 5 minutos al día.

4ª Han resultado interesantes los beneficios que los ácidos grasos omega 3 aportan para el cuidado del ojo, por lo que se considera aún un producto posible de mejora y en periodo de desarrollo.

6. BIBLIOGRAFÍA

American Academy of Ophthalmology - Retina/Vitreous Panel. Age-Related Macular Degeneration. Prefer Pract Pattern Guidel. 2015;12–6.

Anastassov I, Ripps H, Chappell RL. Cytoprotection by endogenous zinc in the vertebrate retina. J. Neurochem. 2014; 129 (2): 249-255.

Beatty S, Koh H, Phil M, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol. 2000; 45:115-134.

Bernstein PS, Li B, Vachali PP, Gorusupudi A, Shyam R, Henriksen BS, et al. Lutein, zeaxanthin, and meso-zeaxanthin: the basic and clinical science underlying carotenoid-based nutritional interventions against ocular disease. Prog Retin Eye Res. 2016;50:34–66.

Blades KJ, Patel S, Aidoo KE. Oral antioxidant therapy for marginal dry eye. Eur J Clin Nutr. 2001;55(7):589–97.

Burton GW, Foster DO, Perly B, Slater TF, Smith IC, Ingold KU. Biological antioxidants. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1985;311(1152):565–78.

Carr A, Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? FASEB J. 1999;13(9):1007–24.

Carpentier S, Knaus M, Suh M. Associations between Lutein, Zeaxanthin, and Age-Related Macular Degeneration: an overview. Crit Rev Food Sci Nutr. 2009;49(4):313–26.

- Faustino JF, Ribeiro-Silva A, Dalto RF, De Souza MM, Furtado JMF, Rocha G de M, et al. Vitamin A and the eye: an old tale for modern times. *Arq Bras Oftalmol*. 2016;79(1):56–61.
- Feizi A, Keshteli AH, Khazaei S, Adibi P. A new insight into masticatory function and its determinants: a latent class analysis. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2016;44(1):46–52.
- Feng Z, Liu Z, Li X, Jia H, Sun L, Tian C, et al. α -Tocopherol is an effective Phase II enzyme inducer: protective effects on acrolein-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human retinal pigment epithelial cells. *J Nutr Biochem*. 2010;21(12):1222–31.
- Hobbs RP, Bernstein PS. Nutrient supplementation for age-related macular degeneration, cataract, and dry eye. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(4):487–93.
- Huang J-Y, Yeh P-T, Hou Y-C. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral antioxidant supplement therapy in patients with dry eye syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:813–20.
- Kijlstra A, Tian Y, Kelly ER, Berendschot TTJM. Lutein: More than just a filter for blue light. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(4):303–15.
- Lee-Rivera, I, López-Colomé, AM. Relación de la estructura de los receptores NMDA con su función en la retina. *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*. 2005;8(2):71–81.
- Manikandan R, Thiagarajan R, Goutham G, Arumugam M, Beulaja M, Rastrelli L, et al. Zeaxanthin and ocular health, from bench to bedside. *Fitoterapia*. 2016;109:58–66.
- Marković D, Petrović L, Primović S. Specifics of mastication with complete dentures. *Med Pregl [Internet]*. 1999;52(11–12):464–8.
- McCusker MM, Durrani K, Payette MJ, Suchecki J. An eye on nutrition: The role of vitamins, essential fatty acids, and antioxidants in age-related macular degeneration, dry eye syndrome, and cataract. *Clin Dermatol*. 2016;34(2):276–85.
- Nwachukwu ID, Udenigwe CC, Aluko RE. Lutein and zeaxanthin: Production technology, bioavailability, mechanisms of action, visual function, and health claim status. *Trends Food Sci Technol*. 2016;49:74–84.
- Oftalvist. ¿Qué son las drusas maculares? 2017 [Consultado en junio de 2018]. Disponible en: <https://www.oftalvist.es/blog/que-son-las-drusas-maculares/>
- Rodrigues CA, Melchior M de O, Magri LV, Mestriner Jr. W, Mazzetto MO, Rodrigues CA, et al. Is the masticatory function changed in patients with temporomandibular disorder? *Braz Dent J*. 2015;26(2):181–5.

Surana AS. Chewing gum: A friendly oral mucosal drug delivery system. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2010;4(2):68–711.

Umapathy A, Donaldson P, Lim J. Antioxidant delivery pathways in the anterior eye. *Biomed Res Int.* 2013;doi: 10.1155/2013/207250.

Wessel SW, van der Mei HC, Maitra A, Dodds MWJ, Busscher HJ. Potential benefits of chewing gum for the delivery of oral therapeutics and its possible role in oral healthcare. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(10):1421–31.

Zhong M, Kawaguchi R, Kassai M, Sun H. Retina, retinol, retinal and the natural history of vitamin A as a light sensor. *Nutrients.* 2012;4(12):2069–96.